



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202335

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 337/12

A 61 K 31/38

(22) Přihlášeno 06 10 78

(21) PV 6511-78

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydáno 30 08 82

(75)

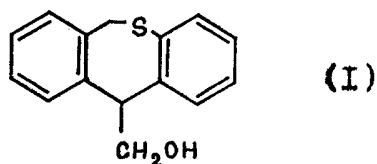
Autor vynálezu

RAJŠNER MIROSLAV, Ing., CSc. a
PROTIVA MIROSLAV, Dr., Ing., DrSc., Praha

(54) Způsob přípravy nového 6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-11-metanolu

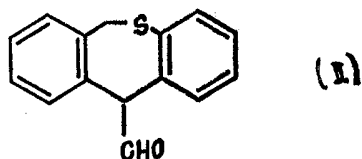
1

Tento vynález se týká způsobu přípravy nového 6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-11-metanolu vzorce I,



Látka vzorce I je výhodným meziproduktem výroby farmakodynamicky účinných látek, zvláště léčiv ze skupin psychotropních, kardiovaskulárně aktivních a protizánětlivých látek.

Způsob přípravy alkoholu vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá v redukci 6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-11-karbaldehydu vzorce II,



K redukci aldehydu vzorce II lze použít různých metod. Zvláště výhodnou byla shledána redukce borohydridem sodným v etanolu. Výchozí aldehyd vzorce II je látkou novou, jehož příprava je proto popsána v příkladu provedení.

2

Alkohol vzorce I je krystalická látka s t. t. 95 až 98 °C, krystalující ze směsi benzenu a petroleteru. Vykazuje charakteristické IČ a NMR spektrum, kterých lze použít k identifikaci látky.

Další podrobnosti provedení přípravy látky vzorce I podle tohoto vynálezu jsou uvedeny v příkladu provedení, který je ovšem jen ilustrací možností vynálezu, aniž by bylo jeho účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat.

Příklad

K suspenzi 24 g 6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-11-karbaldehydu ve 170 ml etanolu se za míchání po částech přidá 4,0 g borohydridu sodného. Vzniklý čirý roztok se míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti a potom se za sníženého tlaku odpaří. Zbytek se rozloží vodou a extrahuje benzenem. Extrakt se vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří. Olejovitý zbytek se rozpustí v 75 ml benzenu a přidá se petroleteru až do vzniku zákalu. Stáním přes noc vykristaluje 21 g (88 %) žádaného 6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-11-metanolu s t. t. 95 až 97 °C. Rekrytalizací se směsí benzenu a petroleteru se získá analytický produkt s t. t. 95 až 98 °C.

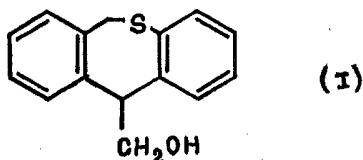
Potřebný výchozí 6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-11-karbaldehyd vzorce II je novou látkou, kterou lze připravit ze známého dibenzo(b, e)thiepin-11(6H)-onu (M. Rajšner a M. Protiva, Česk. Farm. 11, 404, 1962) dále uvedeným postupem:

Ke směsi 19,2 g hořčíku a 40 ml absolutního tetrahydrofuranu se přidá 1,0 g chloridu rtuťnatého a směs se ponechá 5 minut v klidu. Potom se ochladí na -5 až -10°C a za míchání se během 1 hodiny přikape roztok 60 ml čerstvě predestilovaného chlor-metylmetyleru (C. S. Marvel a P. K. Porter, Org. Syn., Coll. Vol. 1, 377, 1932) v dalších 60 ml tetrahydrofuranu. Za stálého chlazení se směs míchá ještě další 1 hodinu. Potom se během 15 minut za stálého udržování uvedené teploty za míchání přikape roztok 90,4 g dibenzo(b, e)thiepin-11(6H)-onu ve 200 ml tetrahydrofuranu. Další 1 h se míchá za chlazení a potom se směs ponechá přes noc při teplotě místnosti v klidu. Druhý den se rozloží nalitím do roztoku 80 g chloridu amonného v 600 ml vody a extrahuje se eterem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se s uhlím a filtrát se odpaří. Zbytky rozpouštědel se odstraní ve vakuu při teplotě lázně do 40°C . Získá se 101,8 g (94 %) surového 11-metoxymetyl-6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-11-olu ve formě žlutohnědého viskózního oleje. Produkt je dostatečně čistý pro další zpracování.

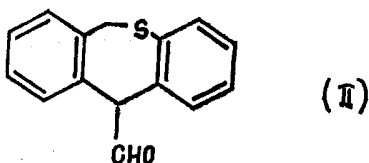
Směs 250 g surového 11-metoxymetyl-6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-11-olu a 720 ml 98 % kyseliny mravenčí se za míchání zahřívá 20 minut na 75 až 90°C . Potom se přidá 100 ml zředěné kyseliny sírové (10 ml kyseliny sírové a 90 ml vody) a směs se vaří 15 min pod zpětným chladičem. Po ochlazení se nalije na 2 kg směsi ledu a vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Krystalizací zbytku ze směsi 200 ml benzenu a 190 ml petroleteru se získá 61,9 g krystalického 6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-11-karbaldehydu s t. t. 98 až 101°C (zbytek taje do 106°C). Matečný loup se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se predestiluje (t. v. 198 až $202^{\circ}\text{C}/133\text{ Pa}$) a destilát se krystaluje ze směsi 50 ml benzenu a 50 ml petroleteru. Získá se dalších 43,7 g krystalického produktu s tímž bodem tání, jako má I. produkt. Celkem se tedy získá 105,6 g (48 %) prakticky čistého jmenovaného aldehydu. Analytický vzorek se získá rekrystalizací z benzenu, t. t. $100,5$ až 102°C (zbytek do 110°C).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy nového 6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-11-metanolu vzorce I



vyznačující se tím, že se 6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-11-karbaldehyd vzorce II



redukuje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se aldehyd vzorce II redukuje borohydridem sodným v etanolu při teplotě místnosti.